

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

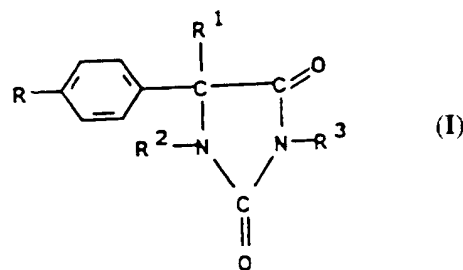
| | | |
|---|----|---|
| INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENT-RECHTS | | |
| (51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 233/76, 233/80 | A1 | (11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/33976 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. Oktober 1996 (31.10.96) |
| (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/01572 (22) Internationales Anmeldedatum: 15. April 1996 (15.04.96) (30) Prioritätsdaten: 195 15 177.1 28. April 1995 (28.04.95) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZOLLER, Gerhard [DE/DE]; Höhenstrasse 8, D-61137 Schöneck (DE). KLINGLER, Ot- mar [DE/DE]; Leipziger Ring 363, D-63110 Rodgau (DE). KNOLLE, Jochen [DE/DE]; Höchster Strasse 21, D-65830 Kriftel (DE). STILZ, Hans, Ulrich [DE/DE]; Johannesallee 18, D-65929 Frankfurt am Main (DE). WEHNER, Volkmar [DE/DE]; Lindenstrasse 1, D-97657 Sandberg (DE). | | (81) Bestimmungsstaaten: CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> |

(54) Title: HYDANTOINE DERIVATIVES AS INTERMEDIATE PRODUCTS FOR ACTIVE PHARMACEUTICAL AGENTS

(54) Bezeichnung: HYDANTOINDERIVATE ALS ZWISCHENPRODUKTE FÜR PHARMAZEUTISCHE WIRKSTOFFE

(57) Abstract

The present invention concerns hydantoin derivatives of general formula (I) in which: R stands for cyano, C(=NH)-O-(C₁-C₆)-alkyl, C(=NH)-NH-X, CH₂-NH-X, or NH-X¹; X stands for hydrogen, (C₁-C₆) alkyl, (C₁-C₆) alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, optionally substituted (C₆-C₁₄)-arylcarbonyl, optionally substituted (C₆-C₁₄)-aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl which can also be substituted in the aryl group, (R⁵O)₂P(O), cyano, hydroxy, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkoxy which can also be substituted in the aryl group, or amino; X¹ has one of the meanings of X or



(I)

stands for R'-NH-C(=N-R''), R' and R'' independently of one another having one of the meanings of X; R¹ stands for (C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl optionally substituted in the aryl group, or (C₃-C₈)-cycloalkyl; R² stands for hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl, optionally substituted (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl optionally substituted in the aryl group or (C₃-C₈)-cycloalkyl; R³ stands for hydrogen or CH₂-CO-OR⁴; R⁴ stands for hydrogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl optionally substituted in the aryl group, or optionally substituted (C₆-C₁₄)-aryl; R⁵ stands for hydrogen, (C₁-C₃)-alkyl, optionally substituted (C₆-C₁₄)-aryl or (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl which can also be substituted in the aryl group. The following other conditions also apply: if R¹ stands for hydrogen, R may not stand for CN, NH₂ or CH₂-NH₂; if the compounds of general formula (I) are present in racemic form with respect to the asymmetric centre in the hydantoin ring and R¹ stands for methoxycarbonyl methyl, R¹ for methyl and R² for hydrogen or methyl, R may not stand for CN or C(=NH)-OC₂H₅, and if the compounds of general formula (I) are present in racemic form with respect to asymmetric centre in the hydantoin ring and R¹ stands for methoxycarbonyl methyl or hydroxycarbonyl methyl, R¹ for methyl and R² for hydrogen or methyl, R may not stand for NH₂, CH₂-NH₂, C(=NH)-NH₂, tert-butyloxycarbonylaminoethyl or benzyloxycarbonylguanidino. The invention also concerns the salts of the said hydantoin derivatives.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft Hydantoinderivative der allgemeinen Formel (I), worin R cyano, $C(=NH)-O-(C_1-C_6)-Alkyl$, $C(=NH)-NH-X$, CH_2-NH-X oder $NH-X^1$ bedeutet; X Wasserstoff, $(C_1-C_6)-Alkyl$, $(C_1-C_6)-Alkylcarbonyl$, $(C_1-C_6)-Alkoxy$ carbonyl, $(C_1-C_8)-Alkylcarbonyloxy$, $(C_1-C_6)-alkoxy$ carbonyl, gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl$ carbonyl, gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryloxy$ carbonyl, $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxy$ carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, $(R^5O)_2P(O)$, Cyano, Hydroxy, $(C_1-C_6)-Alkoxy$, $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkoxy$, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet; X^1 eine der Bedeutungen von X hat oder $R'-NH-C(=N-R'')$ bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben; R^1 $(C_1-C_8)-Alkyl$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl$ oder $(C_3-C_8)-Cycloalkyl$ bedeutet; R^2 Wasserstoff, $(C_1-C_8)-Alkyl$, gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl$ oder $(C_3-C_8)-Cycloalkyl$ bedeutet; R^3 Wasserstoff oder $CH_2-CO-OR^4$ bedeutet; R^4 Wasserstoff, $(C_1-C_6)-Alkyl$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_6)-alkyl$ oder gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl$ bedeutet; R^5 Wasserstoff, $(C_1-C_8)-Alkyl$, gegebenenfalls substituiertes $(C_6-C_{14})-Aryl$ oder $(C_6-C_{14})-Aryl-(C_1-C_8)-alkyl$, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet; wobei aber, wenn R^3 für Wasserstoff steht, R nicht für CN, NH_2 oder CH_2-NH_2 stehen kann; und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für CN oder $C(=NH)-OC_2H_5$ stehen kann; und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl oder Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für NH_2 , CH_2-NH_2 , $C(=NH)-NH_2$, tert-Butyloxycarbonylaminomethyl oder Benzoyloxycarbonylguanidino stehen kann; sowie ihre Salze.

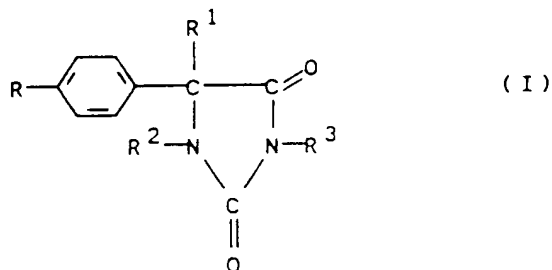
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

| | | | | | |
|----|--------------------------------|----|-----------------------------------|----|--------------------------------|
| AM | Armenien | GB | Vereinigtes Königreich | MX | Mexiko |
| AT | Österreich | GE | Georgien | NE | Niger |
| AU | Australien | GN | Guinea | NL | Niederlande |
| BB | Barbados | GR | Griechenland | NO | Norwegen |
| BE | Belgien | HU | Ungarn | NZ | Neuseeland |
| BF | Burkina Faso | IE | Irland | PL | Polen |
| BG | Bulgarien | IT | Italien | PT | Portugal |
| BJ | Benin | JP | Japan | RO | Rumänien |
| BR | Brasilien | KE | Kenya | RU | Russische Föderation |
| BY | Belarus | KG | Kirgisistan | SD | Sudan |
| CA | Kanada | KP | Demokratische Volksrepublik Korea | SE | Schweden |
| CF | Zentrale Afrikanische Republik | KR | Republik Korea | SG | Singapur |
| CG | Kongo | KZ | Kasachstan | SI | Slowenien |
| CH | Schweiz | LI | Liechtenstein | SK | Slowakei |
| CI | Côte d'Ivoire | LK | Sri Lanka | SN | Senegal |
| CM | Kamerun | LR | Liberia | SZ | Swasiland |
| CN | China | LK | Litauen | TD | Tschad |
| CS | Tschechoslowakei | LU | Luxemburg | TG | Togo |
| CZ | Tschechische Republik | LV | Lettland | TJ | Tadschikistan |
| DE | Deutschland | MC | Monaco | TT | Trinidad und Tobago |
| DK | Dänemark | MD | Republik Moldau | UA | Ukraine |
| EE | Estland | MG | Madagaskar | UG | Uganda |
| ES | Spanien | ML | Malawi | US | Vereinigte Staaten von Amerika |
| FI | Finnland | MN | Mongolei | UZ | Usbekistan |
| FR | Frankreich | MR | Mauretanien | VN | Vietnam |
| GA | Gabon | MW | Malawi | | |

1 Hydantoinderivate als Zwischenprodukte für pharmazeu-
2 tische Wirkstoffe

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Hydantoinderivate der
allgemeinen Formel I,

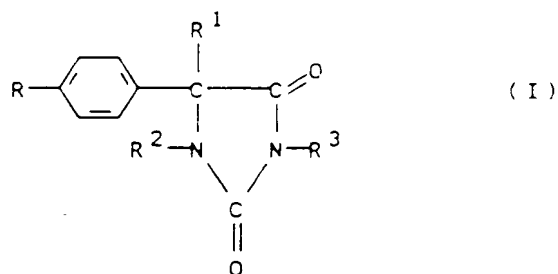


15 die wertvolle Zwischenprodukte für die Herstellung von
pharmazeutischen Wirkstoffen darstellen, ihre Herstellung
und ihre Verwendung bei der Herstellung der Wirkstoffe.

20 In den deutschen Patentanmeldungen P 43 38 944 und
P 44 27 979 und der PCT-Anmeldung PCT/EP94/03491 sind
substituierte 5-Ring-Heterocyclen beschrieben, die die
Zell-Zell-Adhäsion, insbesondere z.B. die Thrombocyten-
aggregation, hemmen. Diese Wirkstoffe enthalten einen
mehrfach substituierten Imidazolidin-, Oxazolidin-,
25 Thiazolidin- oder Pyrrolidinring, der über eine zweiwer-
tige Gruppe, z.B. über eine Alkylengruppe oder über ver-
schiedene andere Gruppen, mit einer unsubstituierten oder
substituierten Amino-, Amidino- oder Guanidinogruppierung
verknüpft ist. Der heterocyclische 5-Ring weist ein asym-
metrisches Zentrum auf. Insbesondere für eine Gruppe
30 dieser Wirkstoffe, die einen 2,5-Dioxoimidazolidinring,
also einen Hydantoinring, enthalten, der über eine 1,4-
Phenyleneinheit mit der Amino- oder Aminomethyl-, Amidi-
no- oder Guanidinogruppierung verknüpft ist, hat es sich

vor allem bei der Herstellung von Wirkstoffen mit einheitlicher Konfiguration am asymmetrischen Zentrum des 5-Ringes als vorteilhaft erwiesen, von den entsprechenden Hydantoinen der allgemeinen Formel I als Zwischenprodukten auszugehen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I,



worin

R Cyano, C(=NH)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, C(=NH)-NH-X, CH₂-NH-X oder NH-X¹ bedeutet;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁵O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

- 1 R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substi-
tuiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls
substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder
(C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- 5 R³ Wasserstoff oder CH₂-CO-OR⁴ bedeutet;
- R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenen-
falls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl oder
gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl bedeutet;
- 10 R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substi-
tuiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
bedeutet;
- wobei aber, wenn R³ für Wasserstoff steht, R nicht
für CN, NH₂ oder CH₂-NH₂ stehen kann;
- 15 und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R³ für Methoxycarbonylmethyl, R¹ für
Methyl und R² für Wasserstoff oder Methyl steht, R
20 nicht für CN oder C(=NH)-OC₂H₅ stehen kann;
- und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R³ für Methoxycarbonylmethyl oder
25 Hydroxycarbonylmethyl, R¹ für Methyl und R² für
Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für NH₂,
CH₂-NH₂, C(=NH)-NH₂, tert-Butyloxycarbonylaminomethyl
oder Benzyloxycarbonylguanidino stehen kann;
sowie ihre Salze.

30

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind alle stereo-
isomeren Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel
I. Umfaßt werden also insbesondere, wenn neben dem asym-
metrischen Zentrum im Hydantoinring keine weiteren

35

1 optisch aktiven Zentren vorliegen, die Enantiomeren mit
R-Konfiguration und die mit S-Konfiguration am Hydantoin-
C-Atom und neben den reinen Enantiomeren auch das Racemat
5 sowie Gemische der Enantiomeren in beliebigen Mengenver-
hältnissen. Liegen neben dem optisch aktiven C-Atom im
Hydantoinring weitere asymmetrische Zentren vor, z.B. in
Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylalkylresten, so können die
optisch aktiven Atome im Molekül unabhängig voneinander
10 R- oder S-Konfiguration haben, und an jedem dieser Zen-
tren kann unabhängig von den anderen eine einheitliche
Konfiguration vorliegen oder es kann ein Gemisch der
konfigurationsisomeren Formen im Verhältnis 1:1 oder in
beliebigem Mengenverhältnis vorliegen. Die vorliegende
Erfindung umfaßt also sowohl alle reinen Enantiomeren und
15 Enantiomerengemische als auch alle Diastereomeren und
Diastereomerengemische. Sie umfaßt auch Salze der Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I mit optisch aktiven Säu-
ren oder Basen.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können beweg-
liche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen
tautomeren Formen vorliegen. Auch alle diese Tautomeren
sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

25 Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobu-
tyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl,
die aber auch durch beispielsweise (C₁-C₄)-Alkyl substi-
tuiert sein können. Beispiele für substituierte Cyclo-
alkylreste sind 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclo-
30 pentyl.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies
gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substi-
tuenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkyl-
35 carbonyl-, Alkoxy-, Alkoxycarbonyl- oder Aralkylresten.

1 Beispiele für geeignete C_1 - C_{18} -Alkylreste sind: Methyl,
Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl,
Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl,
Heptadecyl, Octadecyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl,
5 Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethyl-
hexyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, tert.-Pentyl. Bevorzugte
Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,
Isobutyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl.

10 (C_6 - C_{14})-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naph-
thyl, Biphenyl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl,
2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind.
Arylreste, insbesondere Phenylreste, können unsubstitu-
iert sein oder ein- oder mehrfach, bevorzugt ein-, zwei-
15 oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste
substituiert sein, insbesondere durch Reste aus der Reihe
(C_1 - C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Alk-
oxy, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino,
Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Cyan, Hydroxy-
20 carbonyl, Aminocarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy-carbonyl, Phenyl,
Phenoxy, Benzyloxy, $(R^5O)_2P(O)$, $(R^5O)_2P(O)-O-$, Tetra-
zoyl. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie
Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere
Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl und 9-Fluorenylme-
25 thyl, die auch substituiert sein können. Substituierte
Aralkylreste sind beispielsweise Halobenzyl oder
(C_1 - C_4)-Alkoxybenzyl.

30 In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Sub-
stituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden,
wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist
Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in
1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Bevorzugt
sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden

1 Substituenten in der 3- und der 4- oder der 3- und der
5-Position, bezogen auf die Verknüpfungsstelle, angeord-
net.

5 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod, insbeson-
dere für Fluor oder Chlor.

Funktionelle Gruppen in den Verbindungen der allgemeinen
Formel I können geschützt vorliegen. Geeignete Schutz-
10 gruppen wie z.B. Urethanschutzgruppen oder Carboxyl-
schutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979,
Nr. 3, Seiten 14 bis 23 und bei Büllesbach, Kontakte
(Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35 beschrieben. Insbe-
sondere seien genannt: Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc,
15 Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc,
Adpoc, Mboc, Acn, tert.-Butyl, OBzl, ONbz1, OMBzl, Bzl,
Mob, Pic, Trt.

Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können
20 Vorteile bei der Herstellung bzw. Isolierung der Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I, ihrer Lagerung oder der
Folgeumsetzung aufweisen. Solche Salze können beispiels-
weise bei Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche
saure Gruppen, z.B. Carboxy, enthalten, Alkali- oder
25 Erdalkalimetallsalze sein, wie z.B. Lithium-, Natrium-,
Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Salze mit
Ammoniak oder organischen Aminen, wie z.B. Triethylamin,
Ethyl-diisopropylamin, N-Ethylmorpholin, Pyridin oder
optisch aktiven Basen wie z.B. 1-Phenylethylamin.

30 Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche basische
Gruppen, z.B. eine Aminogruppe, eine Amidinogruppe oder
eine Guanidinogruppe enthalten, können mit anorganischen
Säuren, wie z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Iod-
35 wasserstoffsäure, Tetrafluoroborsäure, Schwefelsäure oder

1 Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfon-
säuren, wie z.B. Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure,
Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure und anderen optisch
5 aktiven Säuren, Methansulfonsäure, Naphthalinsulfonsäuren
oder p-Toluolsulfonsäure, Salze bilden.

R steht bevorzugt für Cyano oder $C(=NH)-NH-X$.

10 X steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl,
 (C_1-C_6) -Alkoxy carbonyl oder im Arylrest gegebenenfalls
substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl, be-
sonders bevorzugt für Wasserstoff.

15 R^1 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, im Phenylrest gege-
benenfalls substituiertes Phenyl- (C_1-C_8) -alkyl oder
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl, besonders bevorzugt für (C_1-C_4) -
Alkyl, Cyclopropyl oder Benzyl, ganz besonders bevorzugt
für Methyl.

20 R^2 steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gege-
benenfalls substituiertes Phenyl, im Phenylrest gegebe-
nenfalls substituiertes Phenyl- (C_1-C_8) -alkyl oder
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff
oder (C_1-C_4) -Alkyl, ganz besonders bevorzugt für Wasser-
25 stoff.

R^3 steht bevorzugt für $CH_2-CO-OR^4$, besonders bevorzugt
für CH_2-COOH .

30 R^4 steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl.

Bevorzugt liegt am asymmetrischen Zentrum im Hydantoin-
ring eine einheitliche Konfiguration vor, besonders
bevorzugt die S-Konfiguration.

1 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind
solche, in denen einer oder mehrere Substituenten bevor-
zugte Bedeutungen haben. Besonders bevorzugt sind Verbin-
dungen der allgemeinen Formel I, worin

5 R für Cyano oder $C(=NH)-NH-X$ steht;

X für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -
Alkoxy carbonyl oder gegebenenfalls substituiertes
10 (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl steht;

R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls
substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder
15 (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht;

R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Phenyl, im Phenylrest gegebenenfalls
substituiertes Phenyl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -
Cycloalkyl steht;

20 R^3 für $CH_2-CO-OR^4$ steht;

R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, im Arylrest
gegebenenfalls substituiertes
25 (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl oder gegebenenfalls
substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl steht;

wobei aber, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
30 Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für
Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R
nicht für CN stehen kann;

35

1 und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl oder
5 Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für
Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für $C(=NH)-NH_2$
stehen kann.

10 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allge-
meinen Formel I, worin

R für Cyano oder $C(=NH)-NH_2$ steht;

15 R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl, Cyclopropyl oder Benzyl, insbe-
sondere Methyl, steht;

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere
Wasserstoff, steht;

20 R^3 für CH_2-COOH oder $CH_2-COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere
 CH_2-COOH , steht;

wobei aber, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel
I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoin-
ring in racemischer Form vorliegen und gleichzeitig R^3
25 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für Was-
serstoff oder Methyl steht, R nicht für CN stehen kann;

und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen Formel I
30 hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring
in racemischer Form vorliegen und gleichzeitig R^3 für
Methoxycarbonylmethyl oder Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für
Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht
für $C(=NH)-NH_2$ stehen kann.

35

1 Darüberhinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen
Formel I, die hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in enantiomerenreiner Form vorliegen, ins-
besondere die Isomeren mit der S-Konfiguration.

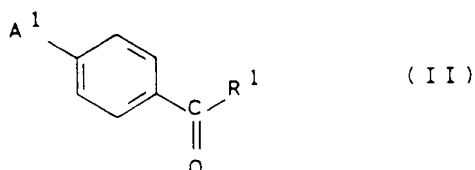
5 Auch bei allen bevorzugten Verbindungen der allgemeinen
Formel I sind natürlich die Salze ebenfalls Gegenstand
der vorliegenden Erfindung.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel
I können auf verschiedenen Wegen hergestellt werden, bei-
spielsweise den im folgenden erläuterten Wegen A, B und
C, wobei die einzelnen Schritte vielfach nach oder analog
zu literaturbekannten Vorschriften durchgeführt werden
15 können.

Weg A:

Verbindungen der allgemeinen Formel I können hergestellt
werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel II,

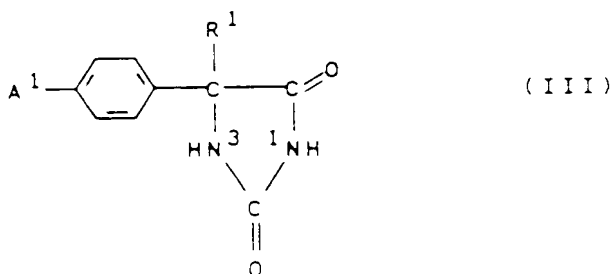
20



25

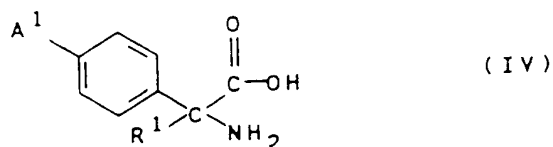
in der A¹ für Halogen, bevorzugt Brom, oder Nitro steht
und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat, unter den
bekannten Bedingungen der Bucherer-Reaktion zu Verbindun-
gen der allgemeinen Formel III,

30

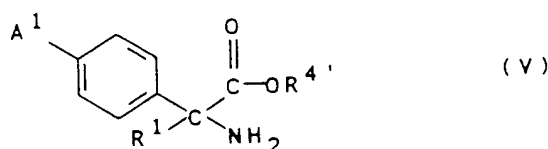


35

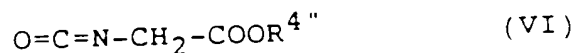
umsetzt, aus denen durch Hydrolyse des Hydantoins, z.B. mit Natronlauge in Anlehnung an das von H.T. Bucherer und V.A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141 (1934), 5, beschriebene Verfahren, die Aminosäuren der allgemeinen Formel IV



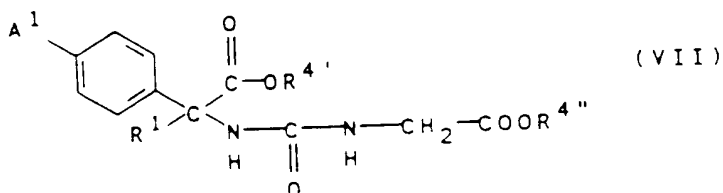
erhalten werden können. Aus diesen sind nach bekannten Verfahren (siehe z.B. L. Birkhofer und R. Modic, Liebigs Ann. Chem. 628 (1959), 168) die Aminosäureester der allgemeinen Formel V,



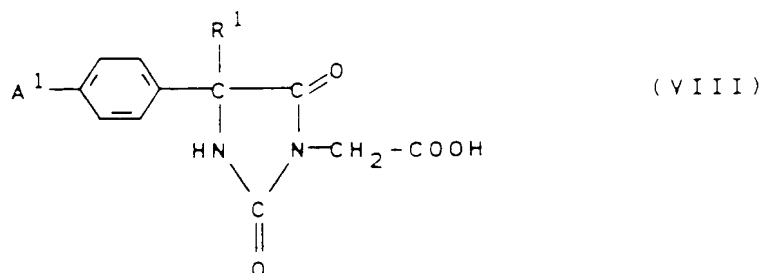
erhältlich, in der $\text{R}^{4'}$ die oben für R^4 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff haben kann. Diese können mit Isocyanatoessigsäureestern der allgemeinen Formel VI,



in der $\text{R}^{4''}$ ebenfalls die oben für R^4 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff haben kann, zu den Verbindungen der allgemeinen Formel VII



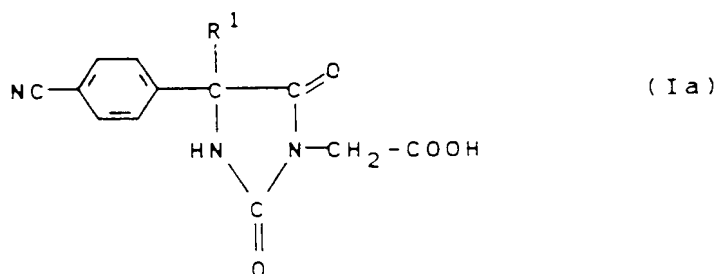
umgesetzt werden, die sich unter sauren Bedingungen, z.B. in wäßriger Säure, zu den Hydantoinessigsäuren der allgemeinen Formel VIII



cyclisieren lassen.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in der A¹ für Halogen steht, können nach an sich bekannten Verfahren (siehe z.B. G.P. Ellis und T.M. Romney-Alexander, Chem. Rev. 87 (1987), 779-794), z.B. durch einen Brom-Cyan-Austausch, in Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

15



umgewandelt werden. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R die Bedeutung C(=NH)-O-(C₁-C₆)-Alkyl hat, sind aus den Verbindungen der allgemeinen Formel Ia durch Anlagerung der (C₁-C₆)-Alkanole im sauren wasserfreien Medium, z.B. in Dioxan oder im wasserfreien reinen Alkohol, erhältlich. Anschließende Aminolyse der Imid-säureester, z.B. durch Behandlung mit Ammoniak in Alkoholen, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol (siehe z.B. G. Wagner, P. Richter und C. Grabe, Pharmazie 29 (1974), 12-15), führt zu Amidinen, also Verbindungen der allge-

30

35

1 meinen Formel I, in denen R die Bedeutung $C(=NH)NH_2$ hat.
Eine weitere Methode, Amidine herzustellen, ist die An-
lagerung von Schwefelwasserstoff an die Cyanogruppe der
Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, gefolgt von einer
5 Methylierung des entstandenen Thioamids und anschließender
Umsetzung z.B. mit Ammoniak (vgl. DDR-Patent Nr.
235 866). Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen
R die Bedeutung CH_2NH_2 hat, können aus den Verbindungen
der allgemeinen Formel Ia durch Reduktion der Cyanogruppe
10 nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in der A^1 für
 NO_2 steht, können nach an sich bekannten Verfahren durch
Reduktion der Nitrogruppe in Verbindungen der allgemeinen
15 Formel I umgewandelt werden, in denen R die Bedeutung NH_2
hat. Aus dieser Aminofunktion kann mit den folgenden
Reagentien eine Guanidinogruppierung erhalten werden:

1. O-Methylisoharnstoff
20 (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker-Zeitung 98 (1974),
617 - 618),
2. S-Methylisothioharnstoff
R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med.
Chem. 20 (1977), 771 - 776),
- 25 3. Nitro-S-methylisothioharnstoff
(L.S. Hafner und R. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959),
1157),
4. Formamidinsulfonsäure
(K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrahedron
30 Lett. 29 (1988), 3183 - 3186),
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat
(F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer.
Chem. Soc. 75 (1953), 4053 - 4054),
6. N,N'-Di-tert.-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharn-

- 1 stoff
(R.J. Bergeron und J.S. McManis, J. Org. Chem. 52
(1987), 1700 - 1703),
- 5 7. N-Alkoxycarbonyl-, N,N'-Dialkoxycarbonyl-, N-Alkylcar-
bonyl- und N,N'-Dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharn-
stoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers,
A. Widding, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas,
Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531 - 542).
- 10 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 für
 CH_2-COOR^4 steht und R^4 eine andere Bedeutung als Wasser-
stoff hat, lassen sich aus den Verbindungen der allgemei-
nen Formel VIII durch Veresterung der Carboxylgruppe nach
an sich bekannten Verfahren und anschließende Transforma-
15 tion des Restes A^1 in den Rest R wie vorstehend beschrie-
ben erhalten. Verbindungen der allgemeinen Formel I, in
denen R^2 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, sind
aus den an der Carboxylgruppe veresterten Verbindungen
der allgemeinen Formel VIII durch Alkylierung, Cycloalky-
20 lierung, Arylierung bzw. Aralkylierung an der NH-Gruppe
des Hydantoins nach an sich bekannten Methoden und an-
schließende Transformation des Restes A^1 in den Rest R
wie vorstehend beschrieben erhältlich. Verbindungen der
allgemeinen Formel I, in denen R^2 eine andere Bedeutung
25 als Wasserstoff hat und R^3 die Bedeutung CH_2-COOH hat,
werden aus den Carbonsäureestern durch neuerliche Hydro-
lyse erhalten.
- Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 die
30 Bedeutung Wasserstoff hat, können, wenn R^2 die Bedeutung
Wasserstoff hat, aus den Verbindungen der allgemeinen
Formel III durch die vorstehend beschriebenen Transforma-
tionen des Restes A^1 in den Rest R erhalten werden. Ver-
bindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 die Be-
35 deutung Wasserstoff und R^2 eine andere Bedeutung als Was-

1 serstoff hat, können aus den Verbindungen der allgemeinen
Formel III durch Schützen der N^1H -Funktion, Alkylierung,
Cycloalkylierung, Arylierung bzw. Aralkylierung der
freien N^3H -Gruppe, Freisetzen der N^1H -Funktion und Trans-
5 formation des Restes A^1 in den Rest R erhalten werden.
Sollen enantiomerenreine Verbindungen der allgemeinen
Formel I, in denen R^3 die Bedeutung Wasserstoff hat,
hergestellt werden und wird die Enantiomerentrennung auf
der Stufe der Verbindungen der allgemeinen Formel V
10 durchgeführt, so können die Verbindungen der allgemeinen
Formel V nach literaturbekannten Verfahren, z.B. nach
M.J.O. Anteunis et al., Bull. Soc. Chim. Belg. 96 (1987),
459, wieder zu den Hydantoinen der allgemeinen Formel III
umgesetzt werden, mit denen dann die genannten
15 Folgereaktionen durchgeführt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X oder X^1
eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, sind aus
eine andere Bedeutung als Wasserstoff haben, sind aus
20 oder analog zu den in der Amino-, Amidino- und Guanidino-
gruppe unsubstituierten Verbindungen nach Standardverfah-
ren erhältlich, beispielsweise durch Acylierung, oder
Alkylierung der unsubstituierten Verbindungen oder indem
Verbindungen der allgemeinen Formel VIII z.B. mit
Hydroxylamin statt Ammoniak umgesetzt werden.

25 Verbindungen der allgemeinen Formel I, die hinsichtlich
des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring enantiome-
renrein sind, können z.B. durch Racematspaltung der Ver-
bindungen der allgemeinen Formel V, beispielsweise durch
30 Kristallisation der Salze mit R-Mandelsäure bzw. S-Man-
delsäure, und Umwandlung der erhaltenen enantiomeren-
reinen Verbindungen der allgemeinen Formel V in solche
der allgemeinen Formel I auf den erläuterten Wegen herge-

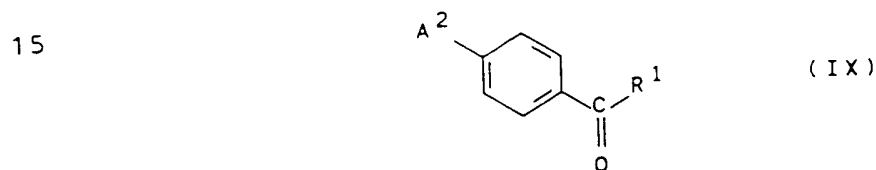
1 stellt werden. Zur Racematspaltung sind auch andere
chirale Säuren geeignet. Bevorzugt werden leicht zugäng-
liche oder käufliche optisch reine Verbindungen einge-
setzt, wie Äpfelsäure, Weinsäure, Milchsäure, Campher-
5 sulfonsäure, Ketopinsäure (vgl. z.B. Organic Syntheses,
Band 45, S. 55) oder Menthoxycarbonsäure. Auch optisch
reine Basen eignen sich zur Racematspaltung, wenn diese
nicht auf der Stufe der Verbindungen der allgemeinen
Formel V, sondern auf der Stufe der Aminosäuren der all-
gemeinen Formel IV durchgeführt wird und die Aminogruppe
10 in einer reversibel geschützten Form vorliegt. Geeignete
optisch reine Basen sind beispielsweise 1-Phenylethyl-
amin, Ephedrin, Brucin, Strychnin oder Chinin. Auch enan-
tiomerenreine Aminosäurederivate, bei denen entweder die
15 Aminogruppe oder die Carbonsäuregruppe blockiert ist,
eignen sich als chirale Hilfsreagenzien für die Herstel-
lung von enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen
Formel I. Als geeignete Aminosäurederivate seien Pyroglu-
taminsäure, N-Acetylprolin, N-Formylthiazolidincarbonsäu-
20 re, Phenylglycin-tert-butylester oder Valin-tert-butyl-
ester erwähnt.

Bei den Reaktionen zur Herstellung der Verbindungen der
allgemeinen Formel I kann es angebracht sein, funktionel-
25 le Gruppen zeitweise durch geeignete übliche Schutzgrup-
pen zu blockieren, die nach an sich bekannten Methoden
eingeführt und wieder entfernt werden können (siehe z.B.
oben angegebene Literatur). Z.B. können Guanidinogruppen
durch NO_2 - oder Mtr-Schutzgruppen blockiert werden.
30 Aminogruppen, die nicht an der Reaktion beteiligt sind,
können z.B. in geschützter Form als Boc- oder Z-Derivate
vorliegen. Ein Aminogruppenschutz erübrigt sich, wenn die
zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyano-
gruppen vorliegen und erst nach der Reaktion, z.B. durch
35 Hydrierung, erzeugt werden. Nicht an der Reaktion betei-

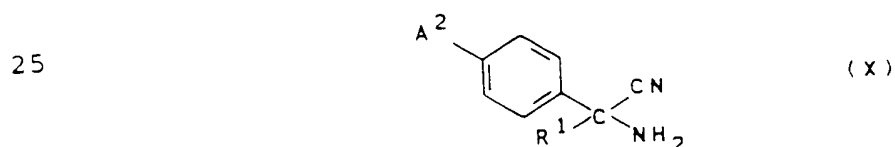
1 ligte Carboxygruppen werden bevorzugt als (C₁-C₆)-Alkyl-,
 insbesondere tert-Butyl-, oder als Benzylester geschützt.
 Nach der Reaktion werden die vorhandenen Schutzgruppen in
 5 geeigneter Weise abgespalten, beispielsweise Nitrogruppen
 (Guanidinoschutz), Benzyloxycarbonylgruppen und Benzyl-
 ester abhydriert, Schutzgruppen vom tert-Butyltyp sauer
 gespalten oder 9-Fluorenylmethyloxycarbonylreste durch
 sekundäre Amine entfernt.

10 **Weg B:**

Verbindungen der allgemeinen Formel I können auch herge-
 stellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen
 Formel IX,



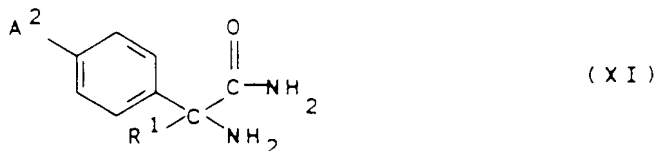
20 in der A² für Halogen, bevorzugt Brom, Nitro oder Cyano
 steht und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen hat, unter
 den bekannten Bedingungen der Strecker-Reaktion zu den
 Aminonitrilen der allgemeinen Formel X



umsetzt, aus denen man nach Hydrolyse der aliphatischen
 Nitrilgruppe in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren
 30 (siehe z.B. D. Döpp und H. Döpp in Methoden der organi-
 schen Chemie (Houben-Weyl), Thieme-Verlag, Stuttgart
 1985, 4. Auflage, Band E 5, S. 1024 ff., oder F. Becke,
 H. Fleig und P. Päßler, Liebigs Ann. Chem. 749 (1971),

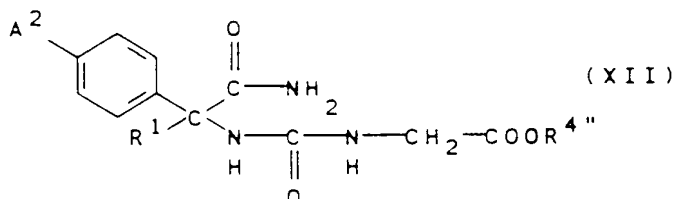
1 198), z.B. mit konzentrierten Mineralsäuren, wie konz.
Salzsäure oder konz. Schwefelsäure, oder einem Gemisch
aus Salzsäure und Ameisensäure, die Carbonsäureamide der
allgemeinen Formel XI

5



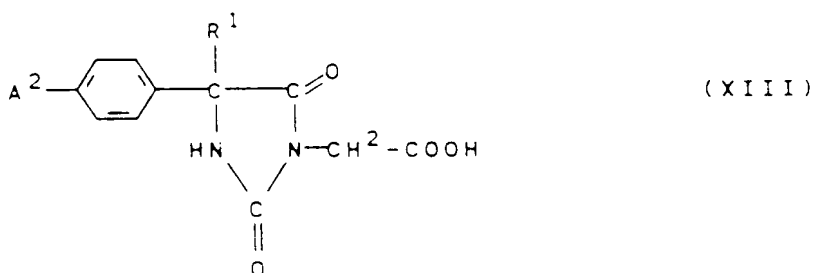
10 erhält. Diese können, wie unter Weg A erläutert, mit Iso-
cyanatoessigsäureestern der allgemeinen Formel VI zu Ver-
bindungen der allgemeinen Formel XII

15



20 umgesetzt werden, in der R⁴ die unter Weg A angegebenen
Bedeutungen hat und aus denen man durch Cyclisierung
analog den Angaben unter Weg A Verbindungen der allgemei-
nen Formel XIII

25



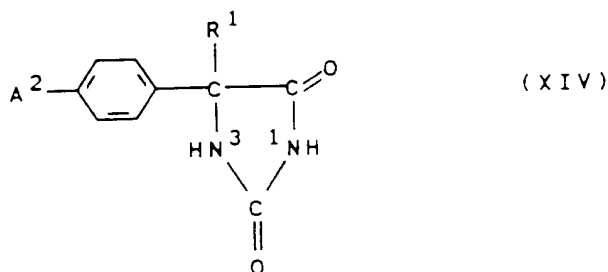
30

erhält, die wie unter A beschrieben in Verbindungen der
allgemeinen Formel I umgewandelt werden können.

35

- 1 Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R^3 die
Bedeutung Wasserstoff hat, können hergestellt werden,
indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel XI
analog literaturbekannten Verfahren, z.B. wie in der
5 EP-A-173522 beschrieben mit Dimethylcarbonat oder durch
Benzyloxycarbonylierung der Aminogruppe in der 2-Position
und anschließende Behandlung mit einer Base, zu den
Hydantoinen der allgemeinen Formel XIV

10



15

- cyclisiert. Gewünschtenfalls können dann, analog den An-
gaben unter Weg A, durch Schützen der N^1H -Funktion,
Alkylierung, Cycloalkylierung, Arylierung bzw. Aralkylierung
der N^3H -Gruppe und Freisetzen der N^1H -Funktion Sub-
20 stituenten in der 3-Position des Hydantoins eingeführt
werden und/oder, analog den Angaben unter Weg A, durch
Transformation des Restes A^2 in den Rest R Verbindungen
der allgemeinen Formel I erhalten werden.

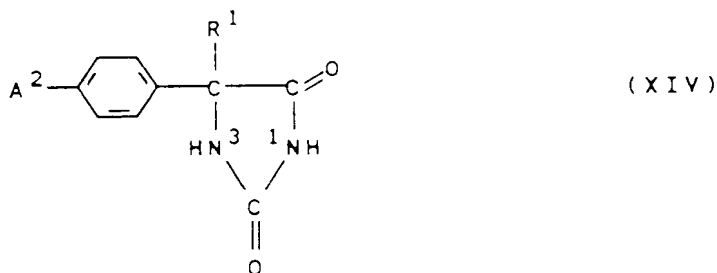
25

- Im übrigen gelten hier die unter Weg A gegebenen Erläute-
rungen, beispielsweise zur Einführung von Substituenten X
an den Amino-, Amidino- und Guanidinogruppen oder zur
Verwendung von Schutzgruppen bei den Reaktionsschritten,
entsprechend. Verbindungen der allgemeinen Formel I, die
30 hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring
enantiomerenrein sind, können auf dem Weg B z.B. durch
Racematspaltung der Verbindungen der allgemeinen Formel
XI, beispielsweise durch Kristallisation der Salze mit
D-Weinsäure bzw. L-Weinsäure, und Umwandlung der erhalte-
35

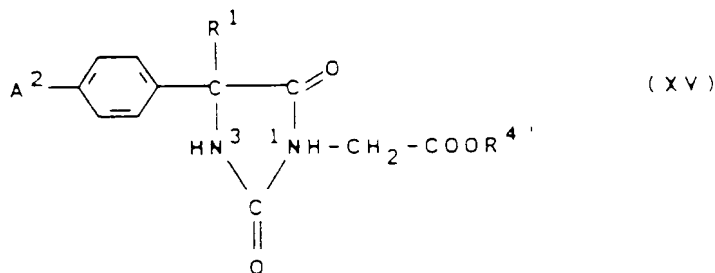
1 nen enantiomerenreinen Verbindungen der allgemeinen
 Formel XI in solche der allgemeinen Formel I auf den
 erläuterten Wegen hergestellt werden. Zur Racematspaltung
 sind auch andere chirale Säuren geeignet, beispielsweise
 5 die oben unter Weg A angegebenen, einschließlich der dort
 genannten Aminosäuren mit blockierter Aminogruppe.

Weg C:

10 Zu Verbindungen der allgemeinen Formel I gelangt man
 auch, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IX,
 in der A² und R¹ die dort angegebenen Bedeutungen haben,
 entsprechend den Angaben unter Weg A unter den Bedingun-
 gen der Bucherer-Reaktion zu den Hydantoinen der allge-
 meinen Formel XIV



umsetzt und diese mit einem Halogenessigsäureester, bei-
 spielsweise Chloressigsäuremethylester, nach bekannten
 Verfahren an der N¹H-Funktion alkyliert. Die erhaltenen
 25 Verbindungen der allgemeinen Formel XV,



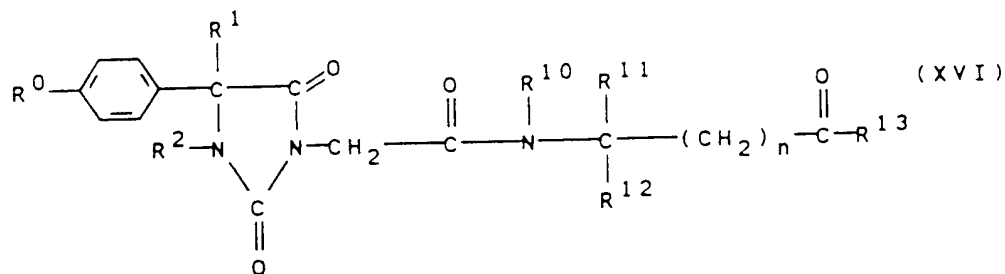
1 in der R^4 wie oben die für R^4 angegebenen Bedeutungen
mit Ausnahme von Wasserstoff haben kann, können entspre-
chend den obigen Angaben durch Einführung eines Alkyl-,
Cycloalkyl-, Aryl- oder Aralkylsubstituenten an der N^3H -
5 Funktion und/oder Transformation des Restes A^2 in den
Rest R und/oder Verseifung der Carbonestergruppe in die
gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I über-
führt werden.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich in
vorteilhafter Weise als Zwischenprodukte für die Herstel-
lung der in den deutschen Patentanmeldungen P 43 48 944
und P 44 27 979 und der PCT-Anmeldung PCT/EP 94/03491
beschriebenen, die Zell-Zell-Adhäsion hemmenden pharma-
15 zeutischen Wirkstoffe, wenn diese als N-terminale Kompo-
nente einen 2,5-Dioxoimidazolidinring enthalten, der über
eine 1,4-Phenyleneinheit mit einer substituierten oder
unsubstituierten Amino- oder Aminomethyl-, Amidino- oder
Guanidinogruppierung verknüpft ist, insbesondere wenn
20 Wirkstoffe hergestellt werden sollen, die hinsichtlich
des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring enantiome-
renrein sein sollen. Eine Trennung der Isomeren kann auf
verschiedene Stufen der Wirkstoffherstellung erfolgen,
je nach der C-terminalen Komponente des Wirkstoffs kann
25 es aber besonders günstig sein, die Verbindungen der
allgemeinen Formel I in hinsichtlich des asymmetrischen
Zentrums im Hydantoinring enantiomerenreiner Form in die
Wirkstoffsynthese einzusetzen, damit z.B. von wertvollen
C-terminalen Komponenten nicht die Hälfte der Substanz
30 verlorenght.

Die Verknüpfung der die N-terminale Komponente der Wirk-
stoffe darstellenden Verbindungen der allgemeinen Formel
I mit einer weiteren Komponente des Wirkstoffmoleküls
35 oder mit der kompletten C-terminalen Komponente kann nach
üblichen Methoden erfolgen. Verbindungen der allgemeinen

1 Formel I, in denen R^3 die Bedeutung CH_2COOR^4 hat, können
z.B., wenn die Verbindung der allgemeinen Formel I über
eine Aminogruppe der weiteren Komponente oder der
kompletten C-terminalen Komponente verknüpft werden soll,
5 nach dem Fachmann an sich bekannten Kupplungsmethoden der
Peptidchemie (siehe z.B. Houben-Weyl, Methoden der
organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Stuttgart 1974)
zur Folgestufe umgesetzt werden. Soll eine Verbindung der
allgemeinen Formel I, in der R^3 die Bedeutung CH_2COOH
10 hat, mit einer Aminogruppe kondensiert werden, so erfolgt
dabei in der Regel zunächst eine Aktivierung der Carbon-
säuregruppierung, z.B. durch Überführung in ein Säure-
chlorid, in einen aktivierten Ester oder in ein gemisch-
tes Anhydrid oder durch Umsetzung mit Kupplungsreagenzien
15 wie Carbodiimiden, z.B. DCC (Dicyclohexylcarbodiimid),
oder TOTU (O-(Cyan-ethoxy-carbonyl-methylen)amino)-N,N,-
N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat), wobei es vor-
teilhaft sein kann, neben dem eigentlichen Aktivierungs-
mittel noch übliche Hilfsstoffe zuzugeben, bei der Akti-
20 vierung der Carbonsäuregruppierung mit DCC beispielsweise
1-Hydroxybenztriazol (HOBT). Bei diesen Verknüpfungs-
reaktionen kann es angebracht sein, funktionelle Gruppen
zunächst durch Schutzgruppen zu schützen (siehe hierzu
die obigen Erläuterungen zu Schutzgruppen).

25 Bezüglich der pharmazeutischen Wirkstoffe, für die die
Verbindungen der allgemeinen Formel I als Zwischenproduk-
te dienen können, wird hier auf die deutschen Patentan-
meldungen P 43 38 944 und P 44 27 979 und die PCT-Anmel-
30 dung PCT/EP94/03491 Bezug genommen, die insofern voll-
inhaltlich Bestandteil der vorliegenden Offenbarung sind.
Beispielhaft genannt seien, ohne daß damit eine Ein-
schränkung verbunden ist, als eine Gruppe dieser Wirk-
stoffe die Verbindungen der allgemeinen Formel XVI,



10 worin

R^0 C(=NH)-NH-X, CH₂-NH-X oder NH-X¹ bedeutet;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy- (C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁵O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R², R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeuten;

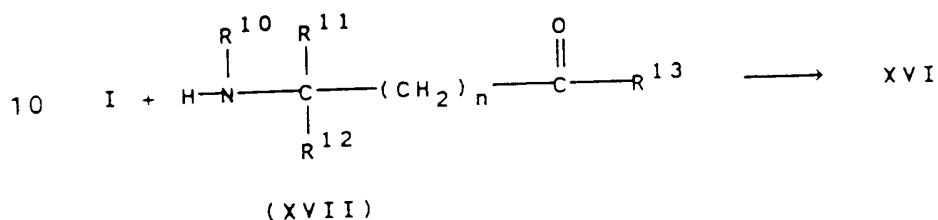
R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

- 1 R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
stituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -
Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl bedeutet;
5 R^{13} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -
alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino
oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -Alkyl)-amino bedeutet;
n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet.

10

- Bevorzugt werden unter Verwendung der Verbindungen der
allgemeinen Formel I als Zwischenprodukte Wirkstoffe der
allgemeinen Formel XVI hergestellt, in der einer oder
mehrere der Reste bevorzugte Bedeutungen haben und/oder
15 in der hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydan-
toinring eine einheitliche Konfiguration, besonders be-
vorzugt die S-Konfiguration, vorliegt. Sind R^{11} und R^{12}
verschieden, so stellt auch das diese Reste tragende
Kohlenstoffatom ein asymmetrisches Zentrum dar. Bevorzugt
20 ist es, wenn auch an diesen Zentrum eine einheitlich Kon-
figuration, besonders bevorzugt die S-Konfiguration, vor-
liegt. R^0 steht bevorzugt für $C(=NH)-NH-X$, für die bevor-
zugten Bedeutungen der Reste X, R^1 und R^2 gelten auch
hier die oben gemachten Angaben. R^{10} steht bevorzugt für
25 Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl, besonders bevor-
zugt für Wasserstoff. R^{11} steht bevorzugt für Wasserstoff
oder (C_1-C_8) -Alkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff.
 R^{12} steht bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14}) -Aryl oder Pyridyl, besonders bevorzugt für gege-
30 benenfalls substituiertes Phenyl, ganz besonders bevor-
zugt für unsubstituiertes Phenyl. R^{13} steht bevorzugt für
Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, besonders bevorzugt für
 (C_1-C_4) -Alkoxy. n steht bevorzugt für eine ganze Zahl von
0 bis 3, besonders bevorzugt für die Zahlen 1 oder 2,
35 ganz besonders bevorzugt für die Zahl 1.

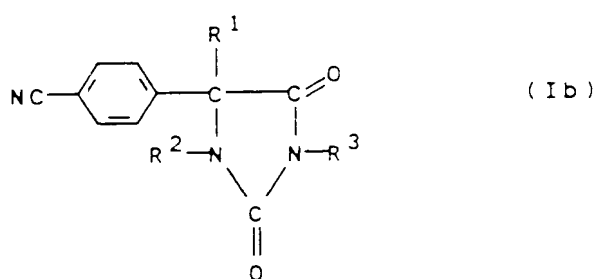
- 1 Die Herstellung der beispielhaft genannten Wirkstoffe der
allgemeinen Formel XVI aus den Verbindungen der all-
gemeinen Formel I, insbesondere denen, in denen R³ die
Bedeutung CH₂COOH hat, kann entsprechend den obigen Er-
5 läuterungen erfolgen, indem diese nach den dem Fachmann
an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie mit
Verbindungen der allgemeinen Formel XVII,



- 15 in der R¹⁰ bis R¹³ und n die für die Formel XVI angegebe-
nen Bedeutungen haben, umgesetzt werden.

- Die Herstellung der Wirkstoffe kann aber auch erfolgen,
indem man zunächst - wie bereits erläutert - Verbindungen
der allgemeinen Formel I, in denen R³ die Bedeutung Was-
20 serstoff hat, mit einem Halogenessigsäureester umsetzt
und das erhaltene Produkt oder die daraus hergestellte
freie Säure mit den Verbindungen der allgemeinen Formel
XVII kondensiert. Die Verbindungen der allgemeinen Formel
I müssen nicht immer die direkten Vorstufen der ange-
25 strebten Wirkstoffe sein, sondern es können nach der Um-
setzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel I
noch ein oder mehrere weitere Reaktionsschritte auf dem
Weg zum Wirkstoff folgen. Je nach der Struktur des
C-terminalen Teils des Wirkstoffs kann es günstig sein,
30 den Wirkstoff in mehreren Schritten vom N-terminalen Ende
her, also gewissermaßen an der Verbindung der allgemeinen
Formel I, aufzubauen.

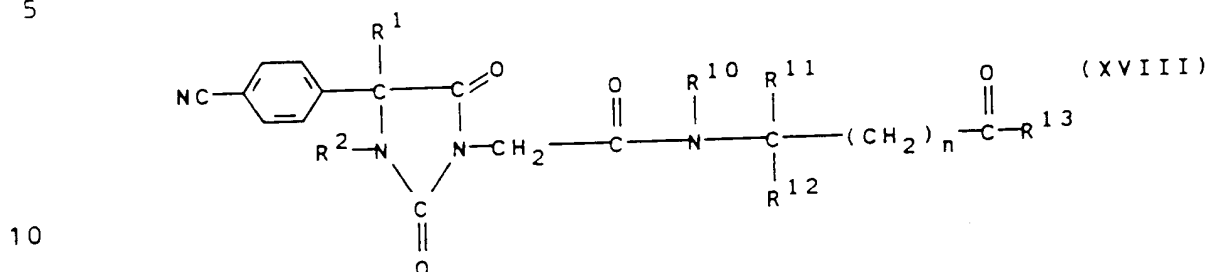
1 Werden Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R
für eine unsubstituierte oder substituierte Amino- oder
Aminomethyl-, Amidino- oder Guanidinogruppierung steht,
mit der kompletten C-terminalen Komponente des Wirkstoffs
5 verknüpft, so wird in einem Schritt aus den Verbindungen
der allgemeinen Formel I der Wirkstoff erhalten. Es kann
aber auch günstig sein, zunächst Verbindungen der allge-
meinen Formel I, in denen R für Cyano steht, also Verbin-
dungen der allgemeinen Formel Ib,



in der R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bebedeutungen
haben, mit der kompletten C-terminalen Komponente des
Wirkstoffs zu verknüpfen und im letzten Schritt der Wirk-
stoffherstellung dann die Cyanogruppe nach den oben
20 bereits erläuterten, an sich bekannten Verfahren in die
Aminomethyl- oder Amidinogruppierung des Wirkstoffs zu
überführen. Im Falle der beispielhaft genannten Wirkstof-
fe der allgemeinen Formel XVI, in denen R^0 die Bedeutung
25 $C(=NH)-NH-X$ oder CH_2-NH-X hat, kann bei dieser Vorgehens-
weise z.B. eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib, in
der R^3 die Bedeutung CH_2COOR^4 hat, mit einer Verbindung
der allgemeinen Formel XVII umgesetzt werden und das zu-
nächst erhaltene Produkt dann durch Transformation der
30 Cyanogruppe in eine Aminomethyl- oder Amidinogruppe in
den Wirkstoff überführt werden.

1 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die bei
dieser Vorgehensweise erhaltenen, ebenfalls Zwischenpro-
dukte oder auch direkte Vorstufen für die Wirkstoffe dar-
stellenden Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII,

5



10

worin

- 15 R^1 (C_1 - C_8)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substitu-
iertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl bedeutet;
- 20 R^2 , R^{10} und R^{11} unabhängig voneinander Wasserstoff,
(C_1 - C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes
(C_6 - C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substitu-
iertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl oder (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl bedeuten;
- 25 R^{12} Wasserstoff, (C_1 - C_8)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C_6 - C_{14})-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
stituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl, (C_3 - C_8)-
Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl bedeutet;
- 30 R^{13} Hydroxy, (C_1 - C_{18})-Alkoxy, (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-
alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryloxy, Amino
oder Mono- oder Di-((C_1 - C_{18})-Alkyl)-amino bedeutet;
- n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet.
- und ihre Salze.

35

1 Bezüglich der Alkyl- und Arylsubstituenten etc. gelten
auch hier die obigen Erläuterungen. Auch hier werden
sämtliche Stereoisomeren und sämtliche Mischungen von
stereoisomeren Formen umfaßt. Die asymmetrischen Zentren
5 im Hydantoinring und an dem die Gruppen R^{11} und R^{12} tra-
genden Kohlenstoffatom können unabhängig voneinander je-
weils in der R-Konfiguration oder S-Konfiguration vorlie-
gen.

Für die bevorzugten Bedeutungen der Substituenten in der
10 allgemeinen Formel XVIII gelten wiederum die obigen Anga-
ben. Bevorzugt liegt am asymmetrischen Zentrum im Hydan-
toinring als auch an dem die Gruppen R^{11} und R^{12} tragen-
den Kohlenstoffatom eine einheitliche Konfiguration vor,
besonders bevorzugt an beiden die S-Konfiguration. Bevor-
15 zugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII,
worin

R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl, Cyclopropyl oder Benzyl, besonders
bevorzugt für Methyl, steht;

20 R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, besonders bevor-
zugt für Wasserstoff, steht;

R^{10} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl, besonders
bevorzugt für Wasserstoff, steht;

R^{11} für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl, besonders bevor-
zugt für Wasserstoff, steht;

25 R^{12} für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder
Pyridyl, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substi-
tuiertes Phenyl, ganz besonders bevorzugt für unsubsti-
tuiertes Phenyl steht;

30 R^{13} für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, besonders bevorzugt
für (C_1-C_4) -Alkoxy steht;

n für eine ganze Zahl von 0 bis 3, besonders bevorzugt
für die Zahlen 1 oder 2, ganz besonders bevorzugt für die
Zahl 1 steht.

35 Darüber hinaus bevorzugt sind Verbindungen der allgemei-

1 nen Formel XVIII, in denen am asymmetrischen Zentrum im
Hydantoinring als auch an dem die Reste R^{11} und R^{12} tra-
genden Kohlenstoffatom eine einheitliche Konfiguration
vorliegt, insbesondere an beiden die S-Konfiguration.

5

Die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel
XVIII kann, wie bereits erläutert, z.B. erfolgen, indem
die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, in der R^3 die
Bedeutung CH_2-COOH hat, nach den üblichen, dem Fachmann
an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie mit
10 Verbindungen der allgemeinen Formel XVII gekuppelt wer-
den, z.B. mit Hilfe von Reagenzien wie Carbodiimiden,
z.B. DCC, oder z.B. mit TOTU. Die Umwandlung der Cyano-
gruppe in die in dem Wirkstoff mit zell-zell-adhäsions-
15 hemmender, insbesondere thrombocytenaggregationshemmender
Wirkung enthaltene Gruppe, z.B. insbesondere in die Ami-
dinogruppe und gewünschtenfalls deren durch den Rest X
substituierte Derivate oder deren Salze, kann, wie eben-
falls bereits erläutert, ebenso nach den üblichen, dem
20 Fachmann für diese Umwandlung bekannten Verfahren erfol-
gen, im Falle der Amidinogruppe beispielsweise durch Um-
setzung der Cyanogruppe mit Hydroxyamin zur Amidoxim-
gruppierung und anschließende Hydrierung (siehe z.B.
Tetrahedron 42 (1986), 5869) oder durch Anlagerung eines
25 Alkohols an die Cyanogruppe im wasserfreien Medium und
Ammonolyse der Iminoestergruppierung.

30

35

1 Beispiele

Die Produkte wurden über Massenspektren und/oder NMR-Spektren identifiziert.

5

Beispiel 1:

(S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

10

1a. (R,S)-4-(4-Bromophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin

15

49.8 g (0.25 Mol) 4-Bromacetophenon, 21.2 g (0.325 Mol) Kaliumcyanid und 211.4 g (2.2 Mol) Ammoniumcarbonat wurden in 1.0 l einer wäßrigen Ethanol-Lösung (0.5 l destilliertes Wasser und 0.5 l Ethanol) suspendiert. Die Suspension wurde bei 60°C gerührt, bis sich dünnschicht-chromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr nachweisen ließ (8 Stunden). Man ließ auf Raumtemperatur abkühlen. Der pH der Lösung wurde mit halbkonzentrierter Salzsäure auf pH = 6.3 eingestellt. Das Produkt fiel als weißer Niederschlag aus. Der Ansatz wurde über Nacht bei 4°C stehen gelassen. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.

25

Ausbeute: 65.3 g eines weißen Feststoffes (97%).

FAB-MS: 269 (M + H)⁺

30

1b. (R,S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propionsäure

5.3 g (20 mMol) (R,S)-4-(4-Bromophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin wurden in 50 ml 3N Natronlauge suspen-

35

1 diert. Die Suspension wurde im Autoklaven 1 Stunde bei
145°C bei einem Stickstoffüberdruck von 10 bar erhitzt.
Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit 150 ml Wasser
5 verdünnt und unter starkem Rühren mit Essigsäure unter
Eiskühlung auf einen pH von 4 gebracht. Es wurde bei 0°C
für 2 Stunden gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt,
mit Wasser gewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid
getrocknet.
Ausbeute: 3.65 g eines weißen Feststoffes (75%).

10

FAB-MS: 244 (M + H)⁺

1c. (R,S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propionsäureethylester

15 27.3 g (112.3 mMol) (R,S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)pro-
pionsäure wurden in 150 ml 9.8 N ethanolischer Chlor-
wasserstoff-Lösung suspendiert. Man erhitzte 18 Stunden
am Rückfluß, setzte nochmals 50 ml 9.8 N ethanolischer
Chlorwasserstoff-Lösung zu und erhitzte weitere 5 Stunden
20 am Rückfluß. Die Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand
zwischen Essigsäureethylester und gesättigter Natrium-
bicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde
mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.
Das Rohprodukt (23.22 g) wurde im Hochvakuum zur Reini-
25 gung destilliert (Sdp. = 129 - 130°C bei 2 Torr).
Ausbeute: 20.7 g (68 %).

FAB-MS: 272 (M + H)⁺

30 1d. (S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propionsäureethylester

44.3 g (163 mMol) (R,S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propion-
säureethylester und 24.8 g D-(-)-Mandelsäure (163 mMol)
wurden in 138 ml Isopropanol bei Raumtemperatur gelöst.

35

1 Man setzte 414 ml Diisopropylether zu und kühlte über
Nacht bei 0°C. Der ausgefallene Niederschlag wurde abge-
saugt. Das erhaltene Salz wurde noch zwei weitere Mal in
der gleichen Weise umkristallisiert. Es wurden 20 g enan-
5 tiomerenreines Salz erhalten ($[\alpha]_D = -14^\circ$ (c = 1; 2.15 N
ethanolische Chlorwasserstoff-Lösung; 22°C). Das Salz
wurde zwischen Essigsäureethylester und wäßriger Natrium-
bicarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde
mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und
10 im Vakuum getrocknet. Die Enantiomereinheit wurde nach
Derivatisierung mit R(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)-
phenyllessigsäurechlorid (Mosher-Reagenz) durch HPLC zu
größer 99% ee bestimmt.
Ausbeute: 12.5 g (28 %).
15 $[\alpha]_D = +52.7^\circ$ (c = 1; 2.15 N ethanolische Chlorwasser-
stoff-Lösung; 22°C).

FAB-MS: 272 (M + H)⁺

20 1e. N-((S)-1-(4-Bromophenyl)-1-(ethoxycarbonyl)ethyl)-
N'-(ethoxycarbonylmethyl)harnstoff

12.4 g (45.6 mMol) (S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propion-
säureethylester wurden in 70 ml Methylenchlorid gelöst.
25 Man tropfte bei 0°C innerhalb von 15 Minuten eine Lösung
von 5.11 ml (45.6 mMol) Isocyanatoessigsäureethylester in
35 ml Methylenchlorid zu. Es wurde 2 Stunden bei 0°C
gerührt und dann eingeeengt.
Ausbeute: 18.1 g (99%).
30 $[\alpha]_D = +10.7^\circ$ (c = 1; 2.15 N ethanolische Chlor-
wasserstoff-Lösung; 22°C)

FAB-MS: 401 (M + H)⁺

1 1f. (S)-(4-(4-Bromophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazoli-
din-1-yl)essigsäure

18 g (44.9 mMol) N-((S)-1-(4-Bromophenyl)-1-(ethoxy-
5 carbonyl)ethyl)-N'-(ethoxycarbonylmethyl)harnstoff wurden
mit 180 ml 6 N Chlorwasserstoff-Lösung versetzt. Das
Reaktionsgemisch wurde 10 Stunden unter Rückfluß zum
Sieden erhitzt. Man ließ auf 0°C abkühlen und saugte das
ausgefallene Reaktionsprodukt ab. Es wurde mit Wasser
10 nachgewaschen und im Vakuum über Phosphorpentoxid
getrocknet.

Ausbeute: 11.4 g (78 %).

$[\alpha]_D = + 32.8^\circ$ (c = 1; 2.15 N ethanolische Chlorwasser-
stoff-Lösung; 22°C).

15 FAB-MS: 327 (M + H)⁺

1g. (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazoli-
din-1-yl)essigsäure

20 11.75 g (35.9 mMol) (S)-(4-(4-Bromophenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure wurden in 90 ml
Dimethylformamid gelöst. Man setzte 14.15 g (158 mMol)
Kupfer-I-cyanid zu und erhitzte 20 Stunden unter Rühren
25 am Rückfluß. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und
dann in 300 ml Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde
mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt (pH = 1 -
1.5), 30 Minuten gerührt und über eine Seitzschicht abge-
saugt. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Essigsäure-
30 ethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen
wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 9.3 g (95 %).

35 $[\alpha]_D = + 33.4^\circ$ (c = 1; 2.15 N ethanolische Chlorwasser-
stoff-Lösung; 22°C).

FAB-MS: 274 (M + H)⁺

1 Beispiel 2:

(R)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

(R)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure wurde analog Beispiel 1 erhalten. Dazu wurde die Racematspaltung von (R,S)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propionsäureethylester wie in Beispiel 1d, jedoch an Stelle von D-(-)-Mandelsäure mit L-(+)-Mandelsäure durchgeführt. Der erhaltene (R)-2-Amino-2-(4-bromophenyl)propionsäureethylester wurde dann weiter analog Beispiel 1e-g umgesetzt.

15 FAB-MS: 274 (M + H)⁺Beispiel 3:

20 (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester

FAB-MS: 288 (M + H)⁺Beispiel 4:

25

(R)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester

FAB-MS: 288 (M + H)⁺

30

Beispiel 5:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid

35

1 5a. (S)-(4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäureethylester-hydro-
chlorid

5 Eine Lösung von 27.3 g (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure (100 mMol) in 400
ml absolutem Ethanol wurde auf 0°C abgekühlt. Trockenes
Chlorwasserstoff-Gas wurde in die Lösung eingeleitet,
wobei die Temperatur stets unter 10°C gehalten wurde, bis
10 im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht mehr vorlag. Die
ethanolische Lösung wurde eingeengt.
Ausbeute: 38.1 g (99 %).

FAB-MS: 348 (M + H)⁺

15 5b. (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäureethylester-hydro-
chlorid

20 38 g (S)-(4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäureethylester-hydro-
chlorid (99 mMol) wurden in 380 ml Isopropanol suspen-
diert und mit 115 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak in
Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2
Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und
25 dann mit 2 l Diethylether versetzt. Der Niederschlag
wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 24.8 g (71 %).

30 $[\alpha]_D = + 33.1^\circ$ (c = 1; 2.15 N ethanolische Chlorwasser-
stoff-Lösung; 22°C).

FAB-MS: 319 (M + H)⁺

1 5c. (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid

24.7 g (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
5 2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäureethylester-hydro-
chlorid (69.7 mMol) wurden in 375 ml konzentrierter Salz-
säure gelöst. Die Lösung wurde 6 Stunden zum Sieden
erhitzt und dann eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser
gelöst und gefriergetrocknet.

10 Ausbeute: 21.65 g (95 %).

$[\alpha]_D = + 42.7^\circ$ (c = 1; 1 N Salzsäure; 22°C).

FAB-MS: 291 (M + H)⁺

15 Beispiel 6:

**(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-di-
oxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid**

20 Die Herstellung von (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phe-
nyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure er-
folgte ausgehend von (R)-(4-(4-(Cyanophenyl)-4-methyl-
2,5-dioxo-imidazolidin-1-yl)essigsäure analog zu Bei-
spiel 5.

25 $[\alpha]_D = + 42.7^\circ$ (c = 1; 1 N Salzsäure; 22°C).

FAB-MS: 291 (M + H)⁺

Beispiel 7:

30

**(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-di-
oxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-hydrochlorid**

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 8:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-hydrochlorid

5

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

Beispiel 9:

10 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäurebenzylester-hydrochlorid

FAB-MS: 381 (M + H)⁺

15

Beispiel 10:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäurebenzylester-hydrochlorid

20

FAB-MS: 381 (M + H)⁺

Beispiel 11:

25 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-tert.-butylester-hydrochlorid

FAB-MS: 347 (M + H)⁺

30

Beispiel 12:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-tert.-butylester-hydrochlorid

35

FAB-MS: 347 (M + H)⁺

1 Beispiel 13:

(S)-(4-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 425 (M + H)⁺

Beispiel 14:

10 (R)-(4-(4-(Benzyloxycarbonylamino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 425 (M + H)⁺

15 Beispiel 15:

(S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid

20 FAB-MS: 233 (M + H)⁺

Beispiel 16:

25 (R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid

FAB-MS: 233 (M + H)⁺

Beispiel 17:

30

(S)-(4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 278 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 18:

(R)-(4-(4-(Aminomethyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 278 (M + H)⁺

Beispiel 19:

10 (S)-(4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 378 (M + H)⁺

15 Beispiel 20:

(R)-(4-(4-(tert.-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

20 FAB-MS: 378 (M + H)⁺

Beispiel 21:

25 (S)-(4-(4-Guanidinophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 306 (M + H)⁺

Beispiel 22:

30 (R)-(4-(4-Guanidinophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 306 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 23:

(S)-(4-(4-(Benzyloxycarbonylguanidino)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 440 (M + H)⁺

Beispiel 24:

10 (R)-(4-(4-(Benzyloxycarbonylguanidino)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 440 (M + H)⁺

15 Beispiel 25:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-ethyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-1-yl)essigsäure

20 FAB-MS: 305 (M + H)⁺

Beispiel 26:

25 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-ethyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

Beispiel 27:

30 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-cyclopropyl-2,5-
dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 317 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 28:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-cyclopropyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 317 (M + H)⁺

Beispiel 29:

10 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-tert.-butyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 333 (M + H)⁺

15 Beispiel 30:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-tert.-butyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

20 FAB-MS: 333 (M + H)⁺

Beispiel 31:

25 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-benzyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 367 (M + H)⁺

Beispiel 32:

30 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-benzyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 367 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 33:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-di-
-oxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid

5

33a. (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimid-
azolidin-1-yl)essigsäuremethylester

10

3 g (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazol-
idin-1-yl)essigsäuremethylester (10.4 mMol) wurden unter
Argon in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gelöst. Im
Argon-Gegenstrom wurden 11.4 mMol Natriumhydrid in Form
einer Dispersion in Mineralöl zugegeben. Das Reaktions-
gemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

15

Anschließend versetzte man mit 721 µl Methyljodid (11.4
mMol). Es wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die
Lösung wurde konzentriert. Zur Reinigung wurde die Sub-
stanz an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigsäureethyl-
ester (9.5:0.5) chromatographiert. Die Fraktionen mit der
reinen Substanz wurden eingeeengt.

20

Ausbeute: 2.14 g Öl (68 %).

FAB-MS: 302 (M + H)⁺

25

33b. (S)-(4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-
hydrochlorid

30

Eine Lösung von 2.56 g (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester
(8.5 mMol) in 40 ml absolutem Ethanol wurde auf 0°C ab-
gekühlt. Trockenes Chlorwasserstoff-Gas wurde in die
Lösung eingeleitet, wobei die Temperatur stets unter 10°C

35

- 1 gehalten wurde, bis im IR-Spektrum die Nitril-Bande nicht
mehr vorlag. Die ethanolische Lösung wurde auf 20 ml ein-
geengt und mit 200 ml Diethylether versetzt. Die Suspen-
sion wurde eingeeengt und im Hochvakuum getrocknet.
5 Ausbeute: 2.27 g (76 %).

FAB-MS: 348 (M + H)⁺

- 10 33c. (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-
hydrochlorid

- 15 2,26 g (S)-(4-(4-(Ethoxy-imino-methyl)phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-
hydrochlorid (6.4 mMol) wurden in 25 ml Isopropanol
suspendiert und mit 7.2 ml einer 2 N Lösung von Ammoniak
in Isopropanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2.5
Stunden bei 50°C gerührt. Der Ansatz wurde abgekühlt und
dann mit 200 ml Diethylether versetzt. Der Niederschlag
20 wurde abgesaugt und im Hochvakuum getrocknet.
Ausbeute: 1.03 g (45 %).

FAB-MS: 319 (M + H)⁺

- 25 33d. (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid

- 30 1 g (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3,4-dime-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäuremethylester-
hydrochlorid (2.8 mMol) wurden in 20 ml konzentrierter
Salzsäure gelöst. Die Lösung wurde 6 Stunden zum Sieden
erhitzt und dann eingeeengt.
Ausbeute: 770 mg (81 %).

1 FAB-MS: 305 (M + H)⁺

Beispiel 34:

5 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure-hydrochlorid

Die Herstellung von (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)-phenyl)-3,4-dimethyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essig-
10 säure-hydrochlorid erfolgt ausgehend von (R)-(4-(4-Cy-anophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essig-säure analog zu Beispiel 33.

FAB-MS: 305 (M + H)⁺

15

Beispiel 35:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-ethyl-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

20

FAB-MS: 319 (M + H)⁺

Beispiel 36:

25 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-ethyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 319 (M + H)⁺

30 Beispiel 37:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-benzyl-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

35 FAB-MS: 381 (M + H)⁺

1 Beispiel 38:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 381 (M + H)⁺

Beispiel 39:

10 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-pentafluorbenzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 471 (M + H)⁺

15 Beispiel 40:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-pentafluorbenzyl-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

20 FAB-MS: 471 (M + H)⁺

Beispiel 41:

25 (S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(4-tert.-butyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 437 (M + H)⁺

Beispiel 42:

30 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(4-tert.-butylbenzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 437 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 43:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(4-nitrobenzyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 426 (M + H)⁺

Beispiel 44:

10 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(4-nitrobenzyl)-
4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 426 (M + H)⁺

15 Beispiel 45:

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(3,5-dimethyl-
benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

20 FAB-MS: 409 (M + H)⁺

Beispiel 46:

25 (R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(3,5-dimethyl-
benzyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 409 (M + H)⁺

Beispiel 47:

30

(S)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(2-naphthyl-
methyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

FAB-MS: 431 (M + H)⁺

35

1 Beispiel 48:

(R)-(4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-3-(2-naphthylmethyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure

5

FAB-MS: 431 (M + H)⁺

Beispiel 49:

10 (R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid (Enantiomer I)

49a. (R,S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propionitril

15 In einem 1 Liter-Rundkolben wurden 20 g (400 mMol) Natriumcyanid in 40 ml Wasser, 23.56 g (440 mMol) Ammoniumchlorid in 56 ml 35°C warmem Wasser und 53.6 ml konz. Ammoniak vorgelegt. Man gab unter Rühren 58.08 g (400 mMol) 4-Cyanoacetophenon in 120 ml 95 %igem Ethanol zu,
20 erhitzte 5 Stunden auf 60°C und ließ das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 46.1 g blaßgelber Feststoff.

25 Aus der Mutterlauge wurden weitere 5.1 g Produkt erhalten.

Gesamtausbeute: 51.2 g (75%).

FAB-MS: 172 (M + H)⁺

30

Die Substanz wurde ohne weitere Reinigung direkt wie unter 49b. beschrieben umgesetzt.

35

1 49b. (R,S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propionsäureamid

51.2 g (300 mMol) (R,S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propion-
nitril wurden in 400 ml konz. Salzsäure 2.5 Stunden bei
5 30°C gerührt. Anschließend stellte man unter Eiskühlung
mit konz. Natronlauge pH 1 ein, saugte den Niederschlag
ab und extrahierte die wäßrige Phase dreimal mit jeweils
300 ml Essigsäureethylester. Die Wasserphase wurde mit
konz. Natronlauge auf pH 12 gestellt und dreimal mit
10 jeweils 400 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten
Dichlormethanphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet
und eingeengt. Der Rückstand wurde mit Methyl-tert.-bu-
tylether/Methanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert.
Ausbeute: 21.2 g (37 %) farbloser Feststoff.
15 Schmelzpunkt 120°C.

FAB-MS: 190 (M + H)⁺

20 49c. (R oder S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propion-
säureamid

Man löste 10 g (52.8 mMol) (R,S)-2-Amino-2-(4-cyano-
phenyl)propionsäureamid in 158 ml Methanol, gab 7.92 g
(52.8 mMol) L-Weinsäure hinzu, erhitzte bis eine klare
25 Lösung entstanden war und ließ über Nacht bei 0°C
kristallisieren. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit
wenig eiskaltem Methanol und anschließend Diethylether
gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.
Ausbeute: 5.2 g (29 %) farbloser Feststoff.

30 Zur Freisetzung des (R oder S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)-
propionsäureamids aus dem Weinsäuresalz wurde das Salz in
Wasser gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert
und die freie Base dreimal mit jeweils 50 ml Methylen-
35 chlorid extrahiert.

1 Ausbeute: 2.75 g (95 %) an (R oder S)-2-Amino-2-(4-cyano-phenyl)propionsäureamid, farbloser Feststoff,
[α]_D = - 13.8° (c = 0.5; H₂O; 22°C).

5 FAB-MS: 190 (M + H)⁺

Die Enantiomerenreinheit wurde nach Derivatisierung mit R(-)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (Mosher-Reagenz) an LiChrosorb® vorhanden Si60 (Merck)
10 mit Hexan/Dimethoxyethan/Ethanol (74:20:8) zu 96 % ee bestimmt.

49d. (R oder S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-
imidazolidin

15 (R oder S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin wurde aus (R oder S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propionsäureamid mit Dimethylcarbonat analog der in der EP-A-173522 angegebenen Vorschrift hergestellt.

20 FAB-MS: 216 (M + H)⁺

49e. (R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid

25 Die Herstellung von (R oder S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid erfolgte aus (R oder S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin analog Beispiel 5.

30 FAB-MS: 233 (M + H)⁺

Beispiel 50:

(S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid (Enantiomer II; die
35 Verbindungen der Beispiele 49 und 50 sind enantiomer zueinander)

1 50a. (S oder R)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propion-
säureamid

(S oder R)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propionsäureamid
5 wurde durch Racematspaltung von (R,S)-2-Amino-2-(4-cyano-
phenyl)propionsäureamid mit D-Weinsäure analog Beispiel
49c gewonnen.

Aus 3.7 g (19.6 mMol) (R,S)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)pro-
pionsäureamid (Herstellung siehe Beispiel 49a, b) erhielt
10 man nach Freisetzen der Base aus dem Salz mit D-Weinsäure
1.05 g (28 %) (S oder R)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)pro-
pionsäureamid;
 $[\alpha]_D = + 13.9^\circ$ (c = 0.5; H₂O; 22°C).

15 FAB-MS: 190 (M + H)⁺

50b. (S oder R)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid

20 Die Herstellung von (S oder R)-4-(4-(Amino-imino-me-
thyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-hydrochlorid
erfolgte aus (S oder R)-2-Amino-2-(4-cyanophenyl)propion-
säureamid wie in Beispiel 49d, e erwähnt.

25 FAB-MS: 190 (M + H)⁺

Beispiel 51: (Umsetzung zum pharmazeutischen Wirkstoff)

(S)-3-(((S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
30 2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetylamino)-3-phenylpropion-
säureethylester-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 653 mg (S)-4-(4-(Amino-imino-me-
thyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essig-
35 säure-hydrochlorid (2 mMol) (siehe Beispiel 5), 386 mg

1 (S)-3-Amino-3-phenylpropionsäureethylester (2 mMol) und
270 mg Hydroxybenztriazol in 10 ml Dimethylformamid
wurden 440 mg Dicyclohexylcarbodiimid (2 mMol) gegeben.
Man ließ eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raum-
5 temperatur rühren und anschließend den Ansatz über Nacht
stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat
eingeengt. Zur Reinigung des Produkts wurde der Rückstand
(1.8 g) an Sephadex LH 20 mit einer Mischung aus Eis-
10 essig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Frak-
tionen mit der reinen Substanz wurden eingeengt. Der
Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und
gefriergetrocknet.

Ausbeute: 597 mg (59.5 %)

$[\alpha]_D = -57^\circ$ (c = 1; H₂O; 29°C).

15 Beispiel 52: (Umsetzung zum pharmazeutischen Wirkstoff)

(S)-3-(((S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetylamin)-3-phenylpropion-
20 säureethylester-hydrochlorid

52a. (S)-3-(((S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioxo-
imidazolidin-1-yl)acetylamin)-3-phenylpropionsäure-
ethylester

25 Zu einer Lösung von 546 mg (S)-(4-(4-Cyanophenyl)-4-me-
thyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essigsäure (2 mMol)
(siehe Beispiel 1) und 459 mg (S)-3-Amino-3-phenylpro-
pionsäureethylester-hydrochlorid (2 mmol) in 10 ml
30 Ethylacetat wurden bei 20°C 462 mg N-Ethylmorpholin
(4 mmol) gegeben. Man ließ 15 min bei 20°C rühren, gab
dann bei dieser Temperatur 656 mg TOTU (O-((Cyan-ethoxy-
carbonyl-methylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-
tetrafluoroborat) (2 mmol) zu und ließ 2 Stunden bei

35

1 20°C nachrühren. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wurde
weitere 30 Minuten nachgerührt, nach anschließender
Zugabe von 10 ml Methyl-tert-butylether wurde nochmals 2
Stunden bei 10°C gerührt und die weiße Suspension abge-
5 saugt. Das Produkt wurde mit einem Gemisch aus Wasser und
Ethanol (1:1), dann mit Wasser gewaschen und im Vakuum
getrocknet.

Ausbeute: 762 mg (85 %)

FAB-MS: 449 (M + H)⁺

10 Schmp. 204 - 205°C

[α]_D = - 67.8° (c = 1; CH₃OH; 20°C).

15 52b. (S)-3-(((S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-
methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-amino)-3-phenyl-
propionsäureethylester-hydrochlorid

Die Cyanphenylverbindung des Beispiels 52 a wurde ent-
sprechend der Vorschrift in Tetrahedron 42(1986), 5869
über das Amidoxim in die (Amino-imino-methyl)phenylver-
20 bindung (Wirkstoff des Beispiels 51) überführt.

Beispiel 53: (Umsetzung zum pharmazeutischen Wirkstoff)

25 **(S)-3-(((S)-4-(4-(Amino-imino-methyl)phenyl)-4-methyl-
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)acetyl-amino)-3-phenylpropion-
säureethylester-Essigsäuresalz**

30 Zu einer Lösung von 26.14 g (S)-(4-(4-(Amino-imino-me-
thyl)phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)essig-
säure-hydrochlorid (80 mMol) (siehe Beispiel 5), 18.37 g
(S)-3-Amino-3-phenylpropionsäureethylester-hydrochlorid
(80 mMol) und 10.8 g Hydroxybenztriazol in 400 ml Dime-
thylformamid wurden bei 0°C 10.4 ml N-Ethylmorpholin (80
35 mmol) und 17.6 g Dicyclohexylcarbodiimid (80 mol) gege-

1 ben. Man ließ eine Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raum-
temperatur rühren und anschließend den Ansatz über Nacht
stehen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und das Filtrat
eingeengt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt (89 g) an
5 Sephadex LH 20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol
und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der
reinen Substanz wurden eingeengt. Der Rückstand wurde in
Wasser gelöst und gefriergetrocknet.
Ausbeute: 35 g (83 %) weißes Pulver
10 $[\alpha]_D = -55.3^\circ$ (c = 1; H₂O; 22°C)
FAB-MS: 466 (M + H)⁺

15

20

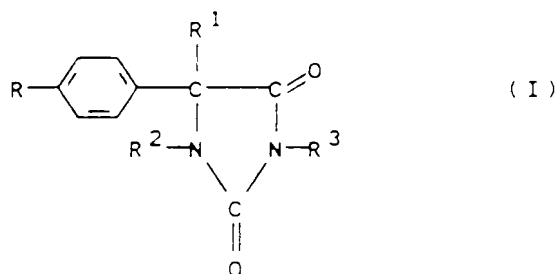
25

30

35

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I,



worin

R Cyano, C(=NH)-O-(C₁-C₆)-Alkyl, C(=NH)-NH-X, CH₂-NH-X oder NH-X¹ bedeutet;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁵O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

- 1 R^3 Wasserstoff oder $\text{CH}_2\text{-CO-OR}^4$ bedeutet;
 R^4 Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, im Arylrest gegebenen-
 falls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ oder
 gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ bedeutet;
5 R^5 Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, gegebenenfalls substi-
 tuiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$ oder $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-}$
 alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
 bedeutet;
 wobei aber, wenn R^3 für Wasserstoff steht, R nicht
10 für CN, NH_2 oder $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ stehen kann;
 und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
 Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
 Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
 gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für
15 Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R
 nicht für CN oder $\text{C(=NH)-OC}_2\text{H}_5$ stehen kann;
 und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
 Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
 Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
20 gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl oder
 Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für
 Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für NH_2 ,
 $\text{CH}_2\text{-NH}_2$, C(=NH)-NH_2 , tert-Butyloxycarbonylaminomethyl
 oder Benzyloxycarbonylguanidino stehen kann;
25 sowie ihre Salze.
- 30
- 35

- 1 2. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1, worin
R für Cyano oder $C(=NH)-NH-X$ steht;
- 5 X für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_6) -
Alkoxy carbonyl oder gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkoxy carbonyl steht;
- 10 R^1 für (C_1-C_8) -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls
substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht;
- 15 R^2 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls
substituiertes Phenyl, im Phenylrest gegebenenfalls
substituiertes Phenyl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -
Cycloalkyl steht;
- 20 R^3 für $CH_2-CO-OR^4$ steht;
- 25 R^4 für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, im Arylrest
gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_6) -alkyl oder gegebenenfalls
substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl steht;
- 30 wobei aber, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für
Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R
nicht für CN stehen kann;
- 35 und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl oder
Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für
Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für $C(=NH)-NH_2$
stehen kann.

1 3. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I gemäß
Anspruch 1 und/oder 2, worin

R für Cyano oder $C(=NH)-NH_2$ steht;

5

R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl, Cyclopropyl oder Benzyl,
insbesondere Methyl, steht;

10

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere
Wasserstoff, steht;

R^3 für CH_2-COOH oder $CH_2-COO-(C_1-C_4)$ -Alkyl, insbesondere
 CH_2-COOH , steht;

15

wobei aber, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl, R^1 für
Methyl und R^2 für Wasserstoff oder Methyl steht, R
20 nicht für CN stehen kann;

20

25

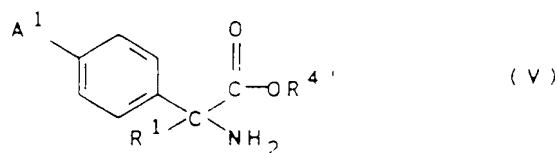
und wobei, wenn die Verbindungen der allgemeinen
Formel I hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im
Hydantoinring in racemischer Form vorliegen und
gleichzeitig R^3 für Methoxycarbonylmethyl oder
Hydroxycarbonylmethyl, R^1 für Methyl und R^2 für
Wasserstoff oder Methyl steht, R nicht für $C(=NH)-NH_2$
stehen kann.

30

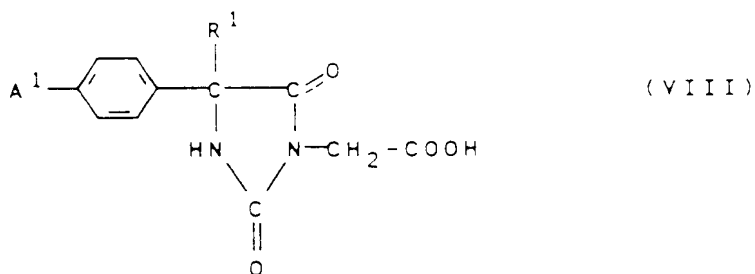
35

4. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring in enantiomerenreiner Form vorliegen, bevorzugt in der S-Konfiguration.

5. Verfahren zur Herstellung von Hydantoinderivaten der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäureester der allgemeinen Formel V,

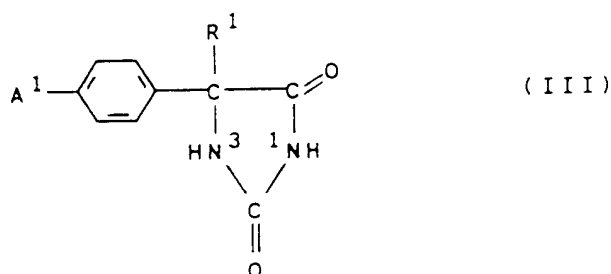


in der A¹ für Halogen, bevorzugt Brom, oder Nitro steht, R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und R⁴ die in Anspruch 1 für R⁴ angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, mit Isocyanatoessigsäureestern umgesetzt und die erhaltenen Produkte zu den Hydantoinessigsäuren der allgemeinen Formel VIII



cyclisiert werden, und diese durch Transformation der Gruppe A¹ in den Rest R, der NH-Gruppe in die N-R²-Gruppe und der COOH-Gruppe in die COOR⁴-Gruppe nach an sich bekannten Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, oder daß, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R³ die Bedeutung

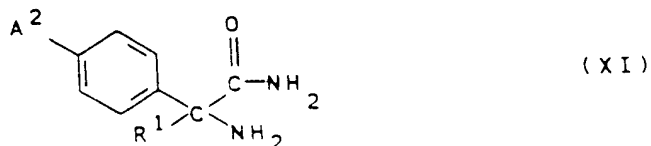
Wasserstoff hat, hergestellt werden sollen, die Verbindungen der allgemeinen Formel V nach an sich bekannten Methoden in die Hydantoine der allgemeinen Formel III



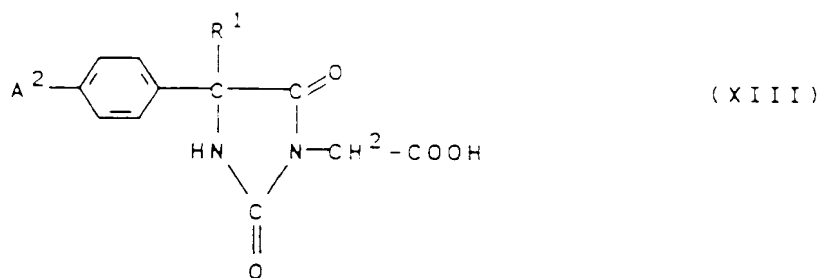
überführt und in diesen die Gruppe A¹ und die N³H-Funktion umgewandelt werden.

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß Hydantoine der allgemeinen Formel I hergestellt werden, die hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring enantiomerenrein sind und bevorzugt die S-Konfiguration aufweisen.

7. Verfahren zur Herstellung von Hydantoinderivaten der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Aminosäureamide der allgemeinen Formel XI

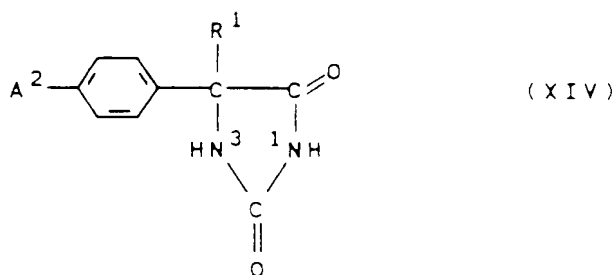


in der A² für Halogen, bevorzugt Brom, Nitro oder Cyano steht und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat, mit Isocyanatoessigsäureestern umgesetzt und die erhaltenen Produkte zu den Hydantoinessigsäuren der allgemeinen Formel XIII



10 cyclisiert werden, und diese durch Transformation der Gruppe A^2 in den Rest R, der NH-Gruppe in die $N-R^2$ -Gruppe und der COOH-Gruppe in die $COOR^4$ -Gruppe nach an sich bekannten Methoden in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden, oder daß, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R^3 die Bedeutung

15 Wasserstoff hat, hergestellt werden sollen, die Verbindungen der allgemeinen Formel XI nach an sich bekannten Methoden in die Hydantoine der allgemeinen Formel XIV

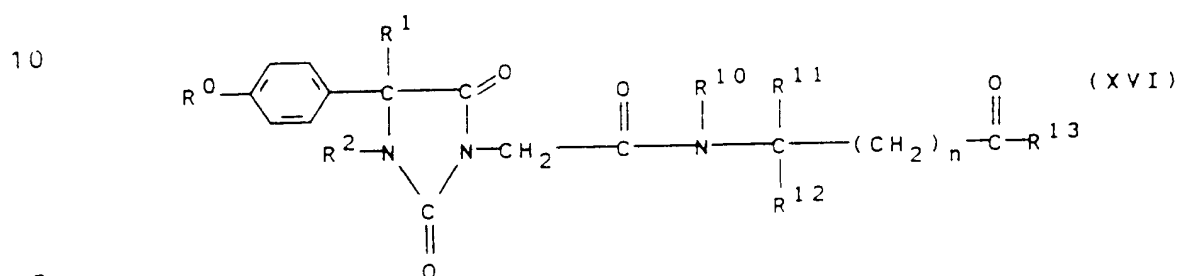


überführt und in diesen die Gruppe A^2 und die N^3H -Funktion umgewandelt werden.

8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß Hydantoine der allgemeinen Formel I hergestellt werden, die hinsichtlich des asymmetrischen Zentrums im Hydantoinring enantiomerenrein sind und bevorzugt die S-Konfiguration aufweisen.

1 9. Verwendung von Hydantoinderivaten der allgemeinen Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 als Zwischenprodukte für die Herstellung pharmazeutischer Wirkstoffe.

5 10. Verwendung gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß Wirkstoffe der allgemeinen Formel XVI hergestellt werden,



worin

R^0 C(=NH)-NH-X, CH₂-NH-X oder NH-X¹ bedeutet;

X Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₆)-Alkoxy carbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyloxy-
 20 (C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy carbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy carbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, (R⁵O)₂P(O), Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆)-Alkoxy,
 25 (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, oder Amino bedeutet;

X¹ eine der Bedeutungen von X hat oder R'-NH-C(=N-R'') bedeutet, wobei R' und R'' unabhängig voneinander die Bedeutungen von X haben;

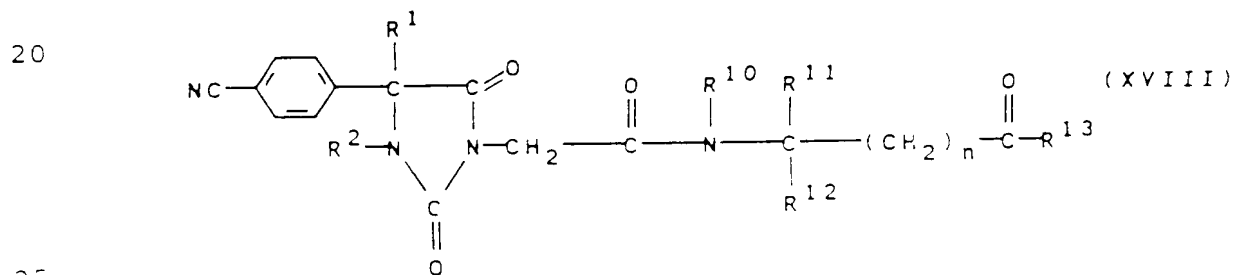
30 R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R², R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes

35

- 1 (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-
Cycloalkyl bedeuten;
- 5 R⁵ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
bedeutet;
- 10 R¹² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
stituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-
Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl bedeutet;
- 15 R¹³ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-
alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino
oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-Alkyl)-amino bedeutet;
- n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet.

11. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel XVIII,



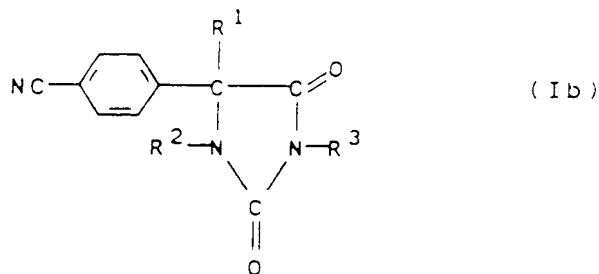
worin

- R¹ (C₁-C₈)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-
Cycloalkyl bedeutet;
- 30 R², R¹⁰ und R¹¹ unabhängig voneinander Wasserstoff,
(C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes
(C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substitu-
iertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-
Cycloalkyl bedeuten;
- 35

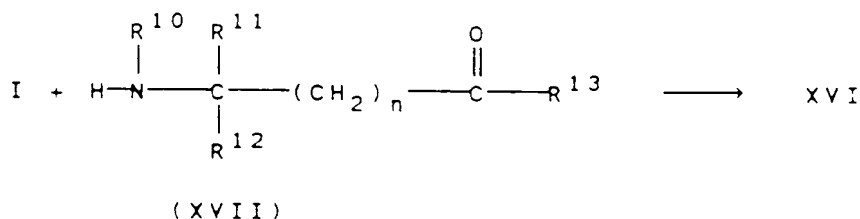
- 1 R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substitu-
iertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
stituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -
Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl bedeutet;
5 R^{13} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -
alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino
oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -Alkyl)-amino bedeutet;
n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet.
10 und ihre Salze.

12. Hydantoinderivate der allgemeinen Formel XVIII gemäß
Anspruch 11, worin
 R^1 für (C_1-C_4) -Alkyl, Cyclopropyl oder Benzyl, bevorzugt
15 für Methyl, steht;
 R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, bevorzugt für
Wasserstoff, steht;
 R^{10} für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl, bevorzugt
für Wasserstoff, steht;
20 R^{11} für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl, bevorzugt für
Wasserstoff, steht;
 R^{12} für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder
Pyridyl, bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes
Phenyl, besonders bevorzugt für unsubstituiertes Phenyl
steht;
25 R^{13} für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, bevorzugt für
 (C_1-C_4) -Alkoxy steht;
n für eine ganze Zahl von 0 bis 3, bevorzugt für die
Zahlen 1 oder 2, besonders bevorzugt für die Zahl 1
30 steht;
und worin bevorzugt am asymmetrischen Zentrum im
Hydantoinring als auch an dem die Reste R^{11} und R^{12}
tragenden Kohlenstoffatom eine einheitliche Konfiguration
vorliegt, insbesondere an beiden die S-Konfiguration.

13. Verfahren zur Herstellung von Hydantoinderivaten der allgemeinen Formel XVIII gemäß Anspruch 11 und/oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



in der R^1 und R^2 die in Anspruch 11 angegebenen Bedeutungen haben und R^3 die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der Bedeutung Wasserstoff hat, mit Verbindungen der allgemeinen Formel XVII,



in der R^{10} bis R^{13} und n die in Anspruch 11 angegebenen Bedeutungen haben, nach an sich bekannten Methoden umgesetzt werden.

14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel XVIII gemäß Anspruch 11 und/oder 12 als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/01572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D233/76 C07D233/80

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

- | | | |
|-----|--|------|
| X | C. CHEM. SOC., 1960, pages 2994-3001, XP002013107 CONNORS, T., A. ET AL.: "Aryl-2-halogenalkylamines. Part XIX. Some NN-Di-chloroethylaminophenyl- and -phenylalkylhydantoins and Related Amino-acids." see page 3001, lines 1-3 | 1 |
| X,P | WO,A.95 14008 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 26 May 1995 cited in the application see claims and special examples 1a to 1e. page 23 to 25 and page 28, lines 13-24; | 1-14 |



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 September 1996

Date of mailing of the international search report

03.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 631 600 nl
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegier-Goeldel, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 96/01572

Continuation DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X,P | DE,A,43 38 944 (CASSELLA AG) 18 May 1995 cited in the application see claims, special examples 1a to 1e, page 6, line 53 to page 8, line 12 and page 8, lines 47-50; --- | 1-14 |
| X,P | DE,A,44 27 979 (CASSELLA AG) 15 February 1996 cited in the application see claims, page 6, line 18 to page 8, line 9; --- | 1-14 |
| A | US,A,5 389 614 (KÖNIG, WOLFGANG; ZOLLER GERAHRD; JUST MELITTA; JABLONKA BERND) 14 February 1995 ----- | 1-14 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 96/01572

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D233/76 C07D233/80

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | J. CHEM. SOC., 1960, Seiten 2994-3001, XP002013107 CONNORS, T., A. ET AL.: "Aryl-2-halogenalkylamines. Part XIX. Some NN-Di-chloroethylaminophenyl- and -phenylalkylhydantoins and Related Amino-acids." siehe S. 3001, Zeilen 1-3 --- | 1 |
| X,P | WO,A,95 14008 (CASSELLA AKTIENGESELLSCHAFT) 26.Mai 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche und speziell Beispiele 1a bis 1e, S. 23 bis 25 und S. 28, Z. 13-24; --- -/- | 1-14 |



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

- * "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- * "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- * "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- * "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- * "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden

* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungsmäßiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

* "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. September 1996

Anmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

03.10.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 521 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Traegier-Goeldel, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01572

[Fortsetzung] ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie: Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.

| | | |
|-----|---|------|
| X,P | DE,A,43 38 944 (CASSELLA AG) 18.Mai 1995 in der Anmeldung erwähnt Siehe Anspruche, speziell Beispiele 1a bis 1e, S. 6, Z. 53 bis Z. 6, Z. 12 und S. 8, Z. 47-50; --- | 1-14 |
| X,P | DE,A,44 27 979 (CASSELLA AG) 16. Februar 1996 in der Anmeldung erwähnt Siehe Anspruche, S. 6, Z. 18 bis S. 8, Z. 9; --- | 1-14 |
| A | US,A,5 389 614 (KONIG, WOLFGANG; ZOLLER GERAHRD; JUST MELITTA; JABLONKA BERND) 14. Februar 1995 ----- | 1-14 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 96/01572

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publicaauon date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO-A-9514008 | 26-05-95 | DE-A- 4338944 | 18-05-95 |
| | | DE-A- 4427979 | 15-02-96 |
| | | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-4338944 | 18-05-95 | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | DE-A- 4427979 | 15-02-96 |
| | | WO-A- 9514008 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-4427979 | 15-02-96 | DE-A- 4338944 | 18-05-95 |
| | | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | WO-A- 9514008 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| US-A-5389614 | 14-02-95 | DE-A- 4126277 | 11-02-93 |
| | | AT-T- 128985 | 15-10-95 |
| | | AU-B- 651716 | 28-07-94 |
| | | AU-A- 2089292 | 11-03-93 |
| | | CA-A- 2075590 | 09-02-93 |
| | | DE-D- 59203976 | 16-11-95 |
| | | EP-A- 0530505 | 10-03-93 |
| | | ES-T- 2081000 | 16-02-96 |
| | | JP-A- 5213895 | 24-08-93 |
| | | | |
| ----- | | | |

11

12

13

14

15

16

17

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 96/01572

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO-A-9514008 | 26-05-95 | DE-A- 4338944 | 18-05-95 |
| | | DE-A- 4427979 | 15-02-96 |
| | | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-4338944 | 18-05-95 | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | DE-A- 4427979 | 15-02-96 |
| | | WO-A- 9514008 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| DE-A-4427979 | 15-02-96 | DE-A- 4338944 | 18-05-95 |
| | | AU-A- 7939794 | 06-06-95 |
| | | CA-A- 2169643 | 26-05-95 |
| | | WO-A- 9514008 | 26-05-95 |
| | | EP-A- 0729460 | 04-09-96 |
| | | ZA-A- 9409017 | 15-05-95 |
| ----- | | | |
| US-A-5389614 | 14-02-95 | DE-A- 4126277 | 11-02-93 |
| | | AT-T- 128985 | 15-10-95 |
| | | AU-B- 651716 | 28-07-94 |
| | | AU-A- 2089292 | 11-03-93 |
| | | CA-A- 2075590 | 09-02-93 |
| | | DE-D- 59203976 | 16-11-95 |
| | | EP-A- 0530505 | 10-03-93 |
| | | ES-T- 2081000 | 16-02-96 |
| | | JP-A- 5213895 | 24-08-93 |
| ----- | | | |

...

...

...

...